

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

637

ANNEE 1963

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Claude MALAISE

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 24 Octobre 1936, à Belfort (Territoire de Belfort)

Présentée et soutenue publiquement le

196

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DES NITROFURANES
LEURS APPLICATIONS EN PATHOLOGIE URINAIRE
LEUR AVENIR**

•

A PROPOS DE L'ETUDE DE 1.178 DOSSIERS

Président : M. R. FASQUELLE, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1963

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1963

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Claude MALAISE

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 24 Octobre 1936, à Belfort (Territoire de Belfort)

Présentée et soutenue publiquement le

196

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DES NITROFURANES
LEURS APPLICATIONS EN PATHOLOGIE URINAIRE
LEUR AVENIR**

•

A PROPOS DE L'ETUDE DE 1.178 DOSSIERS

Président : M. R. FASQUELLE, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1963



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40152023_0006

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouquet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN : Léon BINET, *Membre de l'Institut*

1^{er} ASSESSEUR : Jean VERNE — 2^e ASSESSEUR : Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.), SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Educat. phys. et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.), BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.), DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale ..	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.), POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales :	
<i>Beaujon</i> : LORTAT-JACOB (J.-L.) — <i>Cochin</i> : LÉGER (L.) — <i>Hôtel-Dieu</i> : PATEL (J.)	
— <i>Pitié</i> : CORDIER (G.) — <i>Saint-Antoine</i> : GOSSET (J.) — <i>Salpêtrière</i> : SICARD (A.)	
— <i>Tenon</i> : OLIVIER (Cl.).	
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurg. orthopédique et réparat. (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) ..	GAUDART D'ALLAINES (F. DE)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec) ..	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) ..	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilit. (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) ..	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales :	
<i>Bouicaud</i> : LENÈGRE (J.) — <i>Broussais</i> : SOULIÉ (P.) — <i>Cochin</i> : JUSTIN-BESANÇON (L.) :	
BROUET (G.) — <i>Hôtel-Dieu</i> : BARIÉTY (M.) — <i>Lariboisière</i> : SÈZE (S. DE) — <i>Pitié</i> :	
DREYFUS (G.) — <i>Saint-Antoine</i> : KOURILSKY (R.).	
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. DE)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales :	
<i>Baudelocque</i> : LACOMME (M.) — <i>Foch</i> (Suresnes) : MERGER (R.).	
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) ..	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) ..	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades) ..	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) ..	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) ..	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Médecine	BOUR (H.), LHERMITTE (F.), PEQU'GNOT (H.)
----------------	--

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

Anatomie :

MM. CABROL (C.); COUINAUD (C.);
GILLOT (C.); OLIVIER (G.).

Anatomie pathologique :

Mlle GAUTHIER-VILLARS (P.), *pr. s. ch.* ;
MM. ABELANET (R.); BUSSET (F.);
CHOMETTE (G.); GOUYGOU (Ch.),
m. conf. ; NEZELOFF (Ch.); ORCEL
(L.); PAILLAS (J.).

Anesthésiologie :

MM. KERN (E.); VOURC'H (G.).

Bactériologie :

MM. BARBIER (P.); CHRISTOL (D.);
LE MINOR (L.); TOURNIER (P.).

Biochimie médicale :

MM. BAULIEU (Et.), *m. conf.* ; BOU-
RILLON (R.); CARTIER (P.); DREYFUS
(J.-Cl.); GONNARD (P.); KRUH (J.);
JÉROME (H.).

Biologie appliquée à l'Education Phy- sique et aux Sports :

M. PLAS (F.).

Carcinologie :

MM. BOIRON (M.); DENOIX (P.);
MATHÉ (G.); SELIGMANN (M.).

Dermato-Syphiligraphie :

MM. CIVATTE (J.); DUPERRAT (B.).

Electro-Radiologie :

M. LEDOUX-LEBARD (G.).

Hématologie :

MM. BESSIS (M.); BILSKI-PASQUIER
(G.); DAUSSET (J.); DUHAMEL (G.).

Histologie :

MM. COUJARD (R.), *pr. s. ch.* ;
MAROIS (M.); RACADOT (J.).

Hydrologie :

MM. BESANÇON (F.); CORNET (A.).

Hygiène :

MM. BOYER (J.), *pr. s. ch.* ; BLAN-
CHER (G.); Mlle CORRE-HURST (L.);
M. SAPIN-JALOUSTRE (H.).

Maladies infectieuses :

MM. BASTIN (R.); DUPONT (V.).

Médecine légale :

MM. DEROBERT (L.), *pr. s. ch.* ;
FOURNIER (E.); GUENIOT (M.); HA-
DENGUE (A.).

Médecine du travail :

M. ALBAHARY (C.).

Neuro-chirurgie :

M. PERTUISET (B.).

Obstétrique :

MM. GRANJON (A.); HERVET (E.);
LE LORIER (G.); LÉVY (J.); MORIN
(P.); MUSSET (R.); ROBÉY (M.);
SENÈZE (J.); SUREAU (C.); THOYER-
ROZAT (J.).

Ophtalmologie :

MM. BRÉGEAT (P.); DUBOIS (A.);
SARAUX (H.).

Orthopédie :

MM. JUDET (R.); MEARY (R.); POSTEL
(M.); RAMADIER (J.).

Oto-rhino-laryngologie :

MM. DEBAIN (J.); PIALOUX (P.).

Parasitologie :

MM. GOLVAN (Y.); LAPIERRE (J.).

Pathologie chirurgicale :

MM. BARCAT (J.); BINET (J.-P.);
CAUCHOIX (J.); CERBONNET (G.);
CHATELIN (C.-L.); DUBOST (Ch.);
DUBOST (Cl.); FAUREL (J.); FLABEAU
(F.); GARBAY (M.); GARNIER (H.);
GAUDART D'ALLAINES (Cl. de); GER-
MAIN (A.); LATASTE (J.); LÉVÊQUE (B.);
LOYGUE (J.); MERCADIER (M.); NATALI
(J.); PELLERIN (D.); PERROTIN (J.);
ROBERT (H.); THOMERET (G.).

Pathologie exotique :

M. SCHNEIDER (J.).

Pathologie expérimentale :

MM. BENHAMOU (J.-P.); BERTHAUX
(P.); BOVIN (P.); CROSNIER (J.);
HARTMANN (L.); LÉPER (J.); MAU-
RICE (J.); MIKOL (Cl.); RICHET (G.).

Pathologie médicale :

MM. AUSSANNAIRE (M.); BOUVIER
(J.); BOUVRAIN (Y.); BRICAIRE (H.);
BRISAUD (H.); BROCARD (H.); BUGE
(A.); CATINAT (J.); CHRÉTIEN (J.);
COBLENTZ (B.); CONTAMIN (F.); COU-
RY (C.); ETIENNE (J.-P.); FREZAL (J.);
FRITEL (D.); HENNEQUET (A.); HIM-
BERT (I.); HOUSSET (E.); LAROCHE
(Cl.); LESOBRE (R.); MACREZ (C.);
MOREAU (L.); NICK (J.); ROYER (P.);
TOURNEUR (R.); WOLFROMM (R.).

Pédiatrie-Puériculture :

MM. JOSEPH (R.); LAFOURCADE (J.);
LEPERCQ (G.); MANDE (R.); MOZZI-
CONACCI (P.); POLONOVSKI (C.); ROS-
SIER (A.); VIALATTE (J.).

Pharmacologie :

MM. BOISSIER (J.); LECHAT (P.).

Physiologie :

MM. BARRES (G.); DEJOURS (P.);
DURAND (J.); GIRARD, *m. conf.* ;
HUGELIN (A.); SCHERRER (J.).

Physique médicale :

MM. CHANTEUR (J.); GOUGEROT (L.),
m. conf., *pr. s. ch.* ; GREMY (F.), *m.*
conf. ; MILHAUD (G.); PELLERIN (P.);
ROUCAYROL (J.-Cl.); TUBIANA (M.),
m. conf.

Pneumo-ptisiologie :
 MM. KREIS (B.); MEYER (A.);
 RENAULT (P.).
 Psychiatrie : M. PICHOT (P.).
 Psychiatrie infantile :
 MM. DENIKER (P.); DUCHÉ (D.);
 FLAVIGNY (H.); LAPRESLE (J.).
 Rhumatologie : M. DELBARRE (F.).

Stomatologie :
 M. CERNÉA (P.); Mme CHAPUT (A.),
m. conf. agr.; M. GRELLET (M.).
 Thérapeutique :
 MM. CHASSAGNE (P.); LAMOTTE (M.);
 MARCHE (J.).
 Urologie :
 MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A.);
 QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.).
 Clinique chirurgicale :
 MM. ABOULKER (P.); AMELINE (A.),
pr. s. ch.; VERNE (J.-M.).
 Clinique médicale :
 MM. PERRAULT (M.); RAMBERT (P.);
 THIEFFRY (S.).
 Clinique obstétricale :
 MM. GRASSET (J.); MAYER (M.).

Clinique ophtalmologique :
 MM. DESVIGNES (P.); OFFRET (G.).
 Clinique oto-rhino-laryngologique :
 M. MADURO (R.).
 Clinique pédiatrique et puériculture :
 M. LAPLANE (R.).
 Clinique psychiatrique : M. BARUK (H.).
 Clinique urologique : M. KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie M. HAUDUROY (P.), *prof. sans chaire*
 Pathologie chirurgicale M. RUDLER (J.), *prof. sans chaire*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté M. LENA (J.)
 Secrétaire principal Mlle CHAINTREUIL (G.)
 Conservateur en Chef de la Bibliothèque,
 Conservateur du Musée d'Histoire de la
 Médecine M. le Docteur HAHN (A.)
 Conservateur Mlle DUMAITRE (P.)
 Bibliothécaires Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
 Milles LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
 QUIÉVREUX (E.)

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises
 dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres
 à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A MA FEMME

A MA FILLE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Robert FASQUELLE

Professeur de Microbiologie

Qui après m'avoir honoré de son
amitié, m'a guidé tout au long
de mes études, et a bien voulu
accepter la présidence de cette
thèse.

En témoignage de ma respectueuse
gratitude.

A MON MAITRE

Monsieur le Docteur Pierre DELINOTTE

Chirurgien de l'Hôpital Lariboisière

Qui avec la plus grande bonté m'a fait l'honneur de m'accueillir dans son service, m'a suggéré le sujet de cette thèse, et m'en a permis la réalisation à l'aide de ses dossiers.

Les dix huit mois passés auprès de lui, dans une bonne humeur constante ont été les plus agréables de mon externat, les plus fertiles, aussi, en enseignements.

En témoignage de ma respectueuse reconnaissance.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Externat

Monsieur le Docteur J. LE BEAU

Monsieur le Professeur P. MOLLARET

Monsieur le Professeur L. de GENNES

Monsieur le Professeur Agrégé A. MEYER

Monsieur le Professeur Agrégé F. POILLEUX

A Messieurs les Docteurs

P. MOULONGUET, Professeur Honoraire

S. de SEZE, Professeur Agrégé, Médecin des Hôpitaux

CALVET, Chirurgien des Hôpitaux

C. DEBRAY, Professeur Agrégé, Médecin des Hôpitaux

R. TURPIN, Professeur Agrégé, Médecin des Hôpitaux

Qu'ils trouvent ici l'expression de
la profonde gratitude de celui dont
ils ont guidé les premiers pas.

A Messieurs les Docteurs

R. HOUDARD, Neuro-Chirurgien des Hôpitaux
BILLET, Neuro-Chirurgien des Hôpitaux
BASTIN, Professeur Agrégé, Médecin des Hôpitaux
VIC DUPONT, Professeur Agrégé, Médecin des Hôpitaux
BRICAIRE, Professeur Agrégé, Médecin des Hôpitaux
L. MOREAU, Professeur Agrégé, Médecin des Hôpitaux
TOURNEUR, Professeur Agrégé, Médecin des Hôpitaux
C. HOUDART, Professeur Agrégé, Chirurgien des Hôpitaux
LARRIEU, Chirurgien des Hôpitaux
J. MICHON, Chirurgien des Hôpitaux
A. TOUPET, Chirurgien des Hôpitaux

A Messieurs les Docteurs

GOULON, RAPIN, LISSAC, POCIDALO, NICO
Médecins Assistants des Hôpitaux

A Messieurs les Docteurs

ROSIER, TAVERNIER, SICARD, GURLY.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES NITROFURANES
LEURS APPLICATIONS EN PATHOLOGIE URINAIRE
LEUR AVENIR

(A propos de l'étude de 1178 dossiers)

-:-:-:-:-

HISTORIQUE

 admission
 admission
 admission
 admission
 admission
 admission
 admission
 admission
 admission
 admission
 admission
 admission
 admission
 admission
 admission
 admission
 admission

Depuis très longtemps, l'homme sait comment détruire radicalement en laboratoire les microbes, à l'aide de corps chimiques. Mais les essais sur lui-même, lui ont montré la grande toxicité de ces antiseptiques à l'intérieur de l'organisme, et il en est réduit à ne les utiliser que par voie externe. Cependant, la tentation est grande d'obtenir un corps, qui tuant les microbes comme l'antiseptique, soit toléré par l'organisme, lorsqu'il est administré par voie générale.

De 1933 à 1943 sont découverts les premiers sulfamides. Il s'agit bien là en effet, de molécules stoppant la prolifération microbienne, et leur utilisation s'étend rapidement. On s'aperçoit bientôt que si la toxicité est faible et rare (quelques accidents d'agranulocytose), d'autres inconvénients existent beaucoup moins rares : la précipitation sous forme de lithiase rénale, et surtout l'apparition progressive d'une sulfamido-résistance des germes, qui malheureusement est croisée aux différents sulfamides.

Pendant ce temps, apparaissent les antibiotiques :

- la tyrothricine, rapidement abandonnée car trop toxique;
- la pénicilline en 1940,
- la streptomycine en 1944.

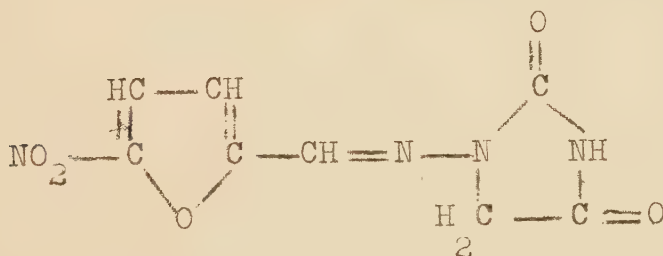
Ce sont là deux antimicrobiens majeurs. Mais leurs premières préparations utilisables sont très chères, contiennent des impuretés qui, on le découvrira plus tard, sont responsables de bien des accidents d'alors.

Et une fois encore, des micro-organismes deviennent peu à peu résistants (bien que les progrès techniques permettent d'obtenir des solutions de plus en plus actives et de plus en plus pures), tandis que d'autres souches restent insensibles.

Les études se poursuivant, DODD et STILLMAN, expérimentant des dérivés du noyau "furane", découvrent que la présence d'un groupe NO_2 en position 5 sur certains de ces dérivés, leur confère une activité antibactérienne importante.

Un antiseptique local par voie externe est d'abord commercialisé aux Etats-Unis.

Et les synthèses aboutissent finalement à un nitro-furane à usage interne de formule ci-dessous :



C'est la N (5 nitro-2 furfurylidène) I amino hydan-toïne ou nitrofurantoïne.

PROPRIETES PHYSICO - CHIMIQUES

C'est un composé cristallin, jaune, de goût amer, fondant à 270° en se décomposant. Il supporte donc l'autoclave. Les bases, et une exposition prolongée à la lumière le noircissent en le décomposant.

Le spectre présente dans l'ultra-violet une bande d'absorption caractéristique, à la longueur d'onde de 3675 Å qui permet le dosage dans les milieux biologiques. Le dosage peut également se faire par comparaison de l'activité antibactérienne, avec celle de solutions à dilutions connues.

C'est enfin un produit stable qui ne se décompose pas aux différents pH du tube digestif.

o

o o

L'élimination urinaire du médicament devra donc se faire sous une forme active et en quantité suffisante. C'est le cas, puisque chez l'homme, pour une dose de 5 à 10 mg par kg et par jour, soit pour un homme moyen : 500 mg, on peut retrouver jusqu'à 300 mg par litre, de produit non métabolisé.

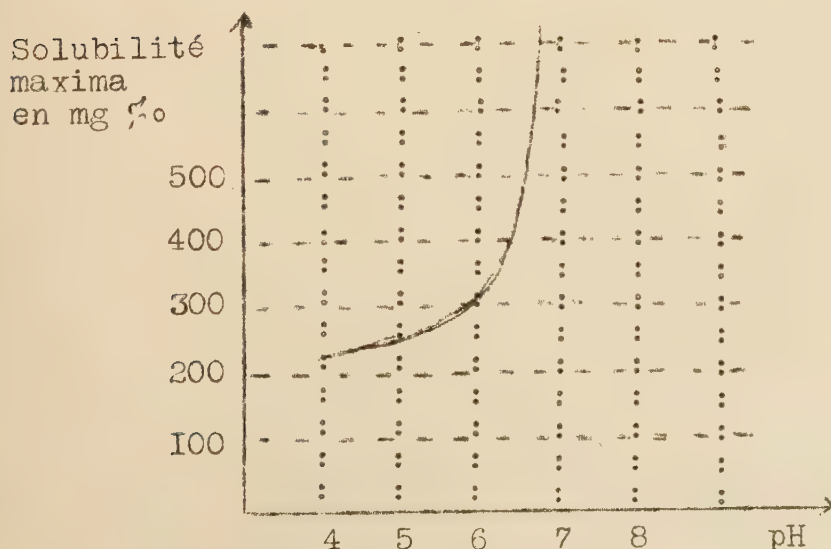
Voici pour comparer les concentrations en mg par litre, qui sont in vitro, bactériostatiques en 24 heures :

Colibacille	10
Staphylocoque (doré et blanc)	10
Proteus	75
Pyocyanique	300
Streptocoque	75
Coliforme (aerobacter)	300
Gonocoque	15

2) Il devra agir sur le plus grand nombre possible de germes. Nous venons de voir son action étendue, sur les germes habituellement rencontrés dans le tractus urinaire. Mais le laboratoire montre qu'il est très actif aussi sur :

- de nombreux paracolibacilles
- toutes les salmonelles
- les shigelles
- le vibrio comma
- et même le bacille de Klebs-Loeffler.

- 3) A noter que cette activité anti-bactérienne n'est pas affectée par la présence de sang, de pus, ou évidemment d'urine.
- 4) Les germes ne doivent pas lui devenir résistants, et ceci fera l'objet d'un chapitre spécial.
- 5) Aux doses thérapeutiques, il doit être aussi peu toxique que possible.
La dose létale 50 par voie buccale est chez la souris de 895 mg/kg.
L'expérimentation animale sur le rat a montré qu'à 175 mg/Kg/jour, les seuls stigmates étaient quelques plages d'atrophie testiculaire, d'ailleurs régressives avec l'arrêt de l'expérimentation. (Nous sommes très au-dessus des doses thérapeutiques).
- 6) Naturellement, il ne doit pas provoquer l'accoutumance.
- 7) Enfin, il doit rester soluble dans l'urine :



Variations de la solubilité dans l'urine à 37°, en fonction de son pH.

On voit donc que le risque de précipitation est négligeable, et qu'on peut même acidifier les urines pendant le traitement, sans gêner l'activité thérapeutique; cette acidification est même profitable, car il a été démontré que son action optimum s'exerce à un pH de 4,5.

De plus, les solutions sursaturées stables à pH acide se forment très facilement, éliminant donc tout risque de cristallisation.

o

o o

ETUDE RETROSPECTIVE DE

giant oryx gazelle oryx gazelle gazelle gazelle gazelle gazelle gazelle gazelle gazelle gazelle gazelle gazelle gazelle gazelle gazelle

250 D O S S I E R S

arabic english chinese russian dutch french german italian japanese korean latin polish portuguese spanish vietnamese vietnamese

INTRODUCTION

Le médicament a été utilisé de façon très variable, souvent comme anti-infectieux principal, avec adjonction pendant deux à huit jours d'antibiotiques fongiques, dans les suites opératoires. Nous avons systématiquement éliminé ces cas qui ne permettent pas de juger de l'efficacité du seul nitrofurane, et nous n'avons finalement retenu que les malades ayant reçu ce seul anti-infectieux tout au long de l'hospitalisation.

POSOLOGIE

Notre posologie a été à peu près constante : 250 à 300 mg par jour, ceci de façon à peu près indépendante du poids, la durée du traitement étant, elle, très variable, de cinq jours lorsque l'action est rapide et semble solide dans des affections aiguës et bénignes telle la cystite banale de la femme, à plusieurs mois, en cas d'affection chronique, et chez les malades porteurs de sondes à demeure, de stomies cutanées.

LE TERRAIN

Nous avons tout d'abord constaté que le sexe des malades n'influait pas l'action thérapeutique ; hommes ou femmes sont guéris dans les mêmes pourcentages, les dispositions anatomiques différentes ou les hormones n'entrant donc pas en ligne de compte.

L'âge du sujet a par contre son importance : en dehors de toute considération relative à la tolérance du produit (nous y reviendrons), il est indéniable que l'action thérapeutique s'exerce d'autant mieux et avec d'autant plus de succès qu'il s'agit d'une personne plus jeune.

Les vieillards ne sont pas pour autant privés de cette thérapeutique, mais les chances de succès sont un peu diminuées.

RESULTATS BACTERIOLOGIQUES

Les examens cyto-bactériologiques systématiques des urines nous ont montré, avant tout traitement, dans 45 % des cas un seul germe, dans 45 % des cas deux germes associés, et dans les 10 % restants des urines stériles.

Nos premières statistiques ont fait apparaître que les pourcentages de succès étaient indépendants du nombre de souches microbiennes traitées chez un même malade, la coexistence de plusieurs races microbiennes n'influençant pas l'action du médicament.

Les résultats thérapeutiques ont alors été classés en fonction de chaque germe et de son antibiogramme :

- montrant sa sensibilité aux nitrofuranes,
- montrant au contraire sa résistance aux nitrofuranes, mais sa sensibilité aux antibiotiques fongiques,
- montrant sa résistance totale à tous les antimicrobiens testés.

Ces résultats figurent en pourcentage selon le code suivant :

- + signifie succès
- o signifie résultat médiocre ou douteux
- signifie échec.

Les critères de succès ayant été les suivants :

- clarification des urines
- disparition des symptômes physiques et fonctionnels présentés par les malades
- disparition du germe en cause aux examens bactériologiques.

	germes sensibles aux nitrofuranes	germes sensibles à un antibiotique résistants aux nitrofuranes	germes totale- ment résis- tants
Coli	+ 88 o 4 - 8		
Entéro	+ 81 o 9 - 10	+ 72 o 7 - 21	+ 59 o 24 - 17
Staphylo	+ 67 o 18 - 15	+ 62 o 5 - 33	+ 73 o 0 - 27
Pyocyanique		+ 53 o 5 - 42	+ 58 o 24 - 18
Proteus		+ 65 o 9 - 26	+ 64 o 6 - 30

Un certain nombre de remarques sont à faire à propos de ce tableau :

- a) nous n'avons jamais trouvé de colibacilles résistants aux nitrofuranes, et pourtant quelques cas furent des échecs.
- b) plusieurs germes particulièrement résistants aux anti-infectieux, tels pyocyanique ou proteus, et auxquels nous avons opposé la nitrofurantoïne, ont cédé au médicament selon des pourcentages de cas appréciables.
- c) Notons au passage qu'il a pu nous sembler parfois que les antibiogrammes étaient en désaccord avec la clinique :
 - ainsi un germe qui 100 fois sur 100 est déclaré sensible par l'antibiogramme, ne cède pas à tous coups au médicament testé.

- un autre microbe va selon ses souches présenter différentes sensibilités aux anti-infectieux. Or, bien que tel antimicrobien soit réputé ici actif, là inactif, il va donner des résultats thérapeutiques qui sont sensiblement les mêmes.

Il est certain que la plus grande cause d'erreurs réside dans la difficulté qu'il y a à prélever les urines aseptiquement, les cultures étant alors souillées, et les résultats complètement faussés.

Donc en Urologie, l'antibiogramme est certes utile pour orienter efficacement la thérapeutique, mais il ne faut pas lui vouer une confiance absolue, car il peut être entaché d'erreurs dont le laboratoire n'est pas responsable.

d) Il reste enfin à s'occuper des résultats obtenus, lorsque les nitrofuranes sont prescrits à titre préventif chez des malades aux urines stériles.

Cette action préventive a été efficace dans 61 % des cas, tandis que 28 % des malades s'infectaient malgré la thérapeutique; 11 % enfin ont présenté des bactériuries sans symptôme clinique.

Reprenant alors nos dossiers de cette catégorie particulière, nous avons alors constaté qu'elle était presque entièrement constituée de malades porteurs de lithiases urétrales ayant entraîné une colique néphrétique, et chez lesquels nous avions monté une sonde laissée en place 48 heures

pour déblocage rénal.

Les poussées thermiques avec bactériurie se produisent alors au désondage, comme si celui-ci s'accompagnait d'une libération microbienne massive.

LA MALADIE EN CAUSE

Ceci nous amène à envisager l'influence que peut avoir la maladie anatomique dont est atteint le sujet et qui est le support de l'infection, dans le déterminisme de l'action anti-infectieuse du traitement médical. En effet le traitement anti-infectieux ne saurait être complet et durable que si la lésion chirurgicale concomitante est supprimée.

A cette condition, nous nous sommes aperçus que le pourcentage de succès était indépendant de l'organe en cause au sein de l'arbre génito-urinaire. En effet, on aurait pu penser que l'action anti-infectieuse allait s'exercer uniquement sur des affections en contact avec l'urine contenant le médicament en forte proportion ; or il ne semble pas qu'il en soit ainsi, puisque des prostatites et des épидidymites ont été ainsi traitées.

LES REVERS DE LA MEDAILLE

a) Cependant comme tous les anti-infectieux, les nitrofuranes ont leurs limites et ils furent peu ou pas efficaces dans un certain nombre de cas.

- d'infestations massives
- de germes d'emblée résistants
- de discordances avec les indications de l'antibio-gramme.

Nous appliquâmes alors le procédé simple en pareil cas en adjoignant un antibiotique fongique pour quelques jours.

b) Par ailleurs il faut maintenant revenir sur les défauts et inconvénients de la nitrofurantoïne. En effet, un certain nombre d'intolérances digestives ont été reprochées au produit à type de nausées, crampes ou pesanteur gastrique.

Nous avons pu faire diminuer et même faire disparaître ces troubles, tout d'abord en faisant ingérer le médicament au moment des repas, et plus précisément juste avant la fin du repas, quand la muqueuse gastrique est recouverte d'un "pansement naturel"; lorsque ce procédé presque systématique se révélait inefficace, une réduction modérée de la dose quotidienne a pu suffire, mais ces symptômes ont persisté malgré tout chez quelques sujets, typiquement dus à l'irritation de la muqueuse gastrique, ceci même avec des doses

très faibles, et il faut certainement faire entrer là des prédispositions individuelles à l'intolérance.

- c) Nous profiterons de ce paragraphe, pour citer des accidents survenus au cours de traitements par la nitrofurantoïne, et rapportés par deux auteurs britanniques, portant sur 25 cas de polynévrites, 25 cas collectés dans toute la littérature mondiale, ce qui est infime compte tenu de l'énorme diffusion du produit, mais ne saurait être passé sous silence ici.

Il s'agit d'une polynévrite d'aspect aigu, touchant les quatre membres, d'évolution rapide, bilatérale et synétrique, au déficit moteur distal puis proximal, avec diminution de la sensibilité aux divers modes, abolition des réflexes ostéo-tendineux.

Ce syndrome neurologique périphérique est non douloureux et ne s'accompagne pas d'altération de l'état général. Des biopsies ont montré des aspects dégénératifs des fibres nerveuses, sans aucune altération de type inflammatoire.

L'interruption du traitement permet une lente récupération et une guérison partielle ou totale, parfois au prix de séquelles amyotrophiques importantes. Mais là n'est pas la principale sévérité du pronostic. Ce qui importe est que ces accidents sont toujours survenus sur des malades présentant une insuffisance rénale chronique grave, et des études pratiquées ont montré le parallélisme entre la gravité de cette

neuro-toxicité et le taux d'urée sanguine, examen de pratique courante. Il y a donc eu là faute thérapeutique manifeste, toute urée élevée entraînant la recherche d'une néphrite, et le problème rénal prenant le pas sur le problème infectieux; d'autant plus que le médicament n'étant plus filtré dans l'urine, son administration dans un but anti-microbien devient inutile. Et c'est là, la véritable complication de ces accidents nerveux, c'est qu'ils sous entendent une fonction rénale pratiquement nulle.

D'autres études pratiquées lors d'insuffisances rénales modérées, ont montré qu'il existait certainement des prédispositions individuelles à ces accidents, certains sujets ayant commencé les premiers symptômes de ces polynévrites, rapidement et complètement résolutifs avec l'arrêt du traitement.

Il faut noter à ce sujet qu'une expérimentation poussée a montré qu'une insuffisance rénale moyenne n'était pas aggravée par l'administration de doses même importantes de nitrofuranes. De plus ces auteurs ont confirmé que cette insuffisance rénale moyenne ne contre-indiquait pas une telle thérapeutique, tant que sa concentration urinaire restait efficace.

Au total, on peut dire que cette thérapeutique est toujours possible, mais qu'une urée sanguine au dessus de un gramme par litre doit inciter à la prudence, et sûrement à une surveillance plus soigneuse du patient.

AU TOTAL

Malgré ces inconvénients très rares, il faut bien le dire, les résultats thérapeutiques sont plus que satisfaisants : du point de vue clinique, apportant très rapidement la sédation des symptômes douloureux et dysuriques dont se plaint le malade; faisant parallèlement tomber la fièvre, et cela malgré une action bactériologique qui n'est pas toujours aussi rapide.

Il faut en effet se souvenir qu'aux doses moyennes de 300 mg par jour chez un adulte, le médicament n'est que bactériostatique. Il inhibe donc simplement la prolifération bactérienne. Mais nous ne sommes pas ici, avec l'urine, dans un tissu au sens histologique du terme, tissu où l'abondance des phagocytes vient compléter l'action bactériostatique. Ces microbes temporairement inhibés ne vont donc disparaître de l'organisme, qu'évacués avec l'urine lors des mictions. Il faudra donc un certain temps pour que ce lavage soit total, montrant ainsi la nécessité de poursuivre le traitement plusieurs jours voire même une semaine après la guérison clinique apparente.

Seuls, un certain nombre de germes tels colibacilles et streptocoques sont lysés par les concentrations moyennes obtenues avec les doses modérées que nous employons de façon usuelle, par crainte d'incidents digestifs à doses plus fortes.

LES RECIDIVES, LES RESISTANCES

Enfin, pour juger complètement de l'efficacité thérapeutique des nitrofuranes, il reste à étudier les résultats obtenus chez les infectés chroniques :

- nouvelle infection exogène
- foyer enclos, distillant lentement ses microbes dans l'arbre urinaire
- récurrence
- traitement trop court et reprise de la prolifération microbienne ?

Dans tous ces cas, nous avons pu observer qu'il n'apparaissait pas de résistance au médicament, ou que si elle apparaissait, elle restait suffisamment faible pour n'influencer ni la dose thérapeutique ni les résultats cliniques et bactériologiques.

Ce fait a d'ailleurs été confirmé en laboratoire : des repiquages répétés de différents germes sur des milieux contenant des quantités croissantes mais non bactéricides de nitrofuranes en vue d'accroître la résistance des micro-organismes à la drogue, ont montré un très faible accroissement de cette résistance.

Ces essais ont été pratiqués en particulier avec le staphylocoque doré, le streptocoque, le bacille d'Eberth, le colibacille qui, tué tout d'abord avec 10 mg par litre, a pu résister après accoutumance à 200 mg par litre; mais tous les efforts pour dépasser cette dose ont été vains.

Or il s'agit là d'une concentration très courante dans l'urine.

L'action se ferait par neutralisation de certains enzymes indispensables au métabolisme des germes. Il semble que les mécanismes affectés soient différents de ceux touchés par les sulfamides, car la sulfamido-résistance n'affecte pas l'action des nitrofuranes.

o

o o

Et il est très fréquent de constater qu'une action favorable s'est exercée, même si l'antibiogramme répond "résistant".

Le praticien prescrit les nitrofuranes de façon plus stricte que nous, se référant plus soigneusement au poids du malade, et prenant pour base 5 mg/kg, ce qui étale la posologie de 150 mg par jour (pédiatrie) à 500 mg par jour.

85 % des cures durent moins de 15 jours, ce qui sous entend :

- a) que la majorité de ces prescriptions s'adresse à des affections aiguës.
- b) que 15 jours sont amplement suffisants pour une cure complète. (et même 54 % des cures durent moins de 7 jours).

Cependant, pour une thérapeutique ambulatoire, qui s'adresse à des maladies de gravité modérée, les résultats devraient être bien meilleurs, et il faut certainement faire entrer en ligne de compte :

- a) que les malades ne prennent pas régulièrement, comme à l'hôpital, leurs médicaments;
- b) que dès le succès thérapeutique suffisant, ils suppriment de leur propre chef le traitement, laissant ainsi persister les bactériuries cliniquement latentes et sources de récidives.

C'est pourquoi il n'est pas étonnant de constater que 40 % des praticiens, au fait de ces manières d'agir, associent ou alternent systématiquement les furanes à un autre antiseptique urinaire, ou à un antibiotique, et même à un acidifiant qui potentialise son activité.

LES RESULTATS

Quant aux micro-organismes sur lesquels les furanes agissent, voici pour 100 médecins, la proportion de ceux qui reconnaissent une action curative du médicament :

- colibacille	89 %
- entérocoque	72 %
- proteus	38 %
- staphylocoque	30 %

Et il est à remarquer que les urologues qui reçoivent en général, comme nous à l'hôpital, des malades porteurs de microbes sélectionnés par une thérapeutique précédente, et peut être plus au fait d'une posologie correcte que leurs confrères omni-praticiens, accordent des pourcentages supérieurs au staphylocoque et au proteus.

De plus, nous ont été cités à titre indicatif, des résultats thérapeutiques sur :

- aerobacter
- pyocyanique
- streptocoque

- et même sur une uréthrite amicrobienne dont le médecin pense qu'elle pourrait être virale, sans en avoir la preuve.

Mais surtout, très nombreux sont ceux qui nous ont affirmé qu'il n'y avait aucune résistance acquise aux furanes : traitements de longue durée, cures courtes répétées de très nombreuses fois avec un résultat toujours aussi bon, malades ayant l'habitude de reprendre seuls le médicament lors des rechutes !

Le biologiste nous montre en effet que les antibiogrammes systématiques, avec contrôle clinique concomitant, apporte la preuve que 80 % de la flore urinaire courante est sensible aux furanes. Pour ceux là, la résistance acquise n'existe pas. Quant aux 20 % restants, ce sont des souches au départ résistantes, nous aurons l'occasion d'y revenir.

LA MALADIE EN CAUSE

Quant aux maladies "anatomiques" supports de cette infection, et où les furanes ont été prescrits avec succès, ce sont avant tout :

- les cystites :
 - cystite banale de la femme
 - cystite tuberculeuse surinfectée, où l'on n'agit bien entendu que sur la surinfection
 - cystite post opératoire
 - pendant et après sonde à demeure

- les pyélonéphrites et pyonéphroses
 - et surtout pyélonéphrite gravidique
- mais aussi les uréthrites

les lithiases rénales et urétérales, même avant toute action chirurgicale, pour désinfecter le foyer opératoire.

- d'autres affections nous ont été citées en nombre moindre :
 - orchi-épididymites
 - prostatites
 - toutes les pyuries
 - les toxémies gravidiques avec infection rénale.

Par contre, une certaine unanimité s'est faite pour déclarer qu'il y avait mauvaise action anti-infectieuse chez les cancéreux.

THERAPEUTIQUE EXTRA-URINAIRE

Mais aussi, l'action des nitrofuranes s'est exercée avec succès en dehors de l'arbre urinaire, ainsi qu'en témoigne la liste suivante :

- infections cutanées
 - pyodermite
 - furonculose
- orgelets

- surinfection des états grippaux et pulmonaires
avec expectoration infectée
- otites
- gastro-entérite à colibacille pathogène en pédiatrie
- arthrite récidivante staphylococcique, chaque
poussée étant jugulée par les furanes.

Il s'agit là d'observations faisant manifestement état d'une action par voie hématogène, et c'est probablement là la preuve que les furanes persistent un certain temps dans le sang, liés à une autre molécule ou probablement fixés sur les plaquettes, n'étant plus dosables, mais gardant malgré tout une indéniable activité anti-microbienne.

LES INCONVENIENTS

Quant aux inconvénients du médicament, sont signalées comme nous l'avions nous même observé, avant tout des intolérances gastriques dont :

10 % des praticiens ont eu à se préoccuper souvent
50 % rarement
40 % jamais.

Il est à remarquer de plus que ces incidents gastriques ont été en nette régression depuis quelques mois, ainsi qu'en témoignent plusieurs médecins, et il semble que cela tienne à un nouveau mode de préparation du produit.

Nombreux sont ceux qui ont diminué la fréquence de leurs incidents en prescrivant la prise du médicament au milieu du repas. D'autres signalent que ces ennuis sont pratiquement stoppés en adjoignant des gels protecteurs de la muqueuse gastrique. D'autres encore se contentent d'une posologie inférieure à 150 mg par jour, posologie qui leur paraît par ailleurs suffisante du point de vue thérapeutique.

Un certain nombre d'intolérances plus rares nous ont été rapportées :

- une allergie au médicament se traduisant
 - là par un urticaire
 - là par un prurit
 - ailleurs par une hyperthermie
 - ou une asthénie.
- enfin, un état subsyncopal à chaque tentative thérapeutique, et l'observation suivante montre bien que certains malades présentent une allergie aux furanes :

Homme de 80 ans, alité pour syndrome neurologique depuis deux ans, à l'excellent état général, sans aucun passé fébrile ni allergique, qui a présenté lors de trois tentatives distantes de quelques mois d'une prise de 100 mg (pour pyurie), un grand frisson avec obnubilation, congestion de la face, température à 39°5.

QUELQUES INDICATIONS PARTICULIERES

Par ailleurs, plusieurs médecins nous ont signalé que la notion d'âge intervenait quelque peu sur le résultat, certains allant même jusqu'à ne prescrire les furanes que chez des sujets de moins de 50 ans ! Nous pensons que c'est là aller un peu loin dans la recherche d'une thérapeutique parfaite.

A noter également que les pédiatres utilisent volontiers les furanes chez l'enfant et même le nourrisson, pour la prévention des infections intestinales.

Un point particulier mérite ici d'être rapporté, car il nous a été mentionné par plusieurs praticiens ; il dépend indirectement de la structure chimique de la molécule de nitrofurantoïne, celle-ci comportant un cycle hydantoïne, les hydantoïnes étant comme on sait les médicaments du petit mal épileptique. En effet, la prescription a été suivie d'amélioration spectaculaire de troubles dystoniques végétatifs manifestement d'origine nerveuse ; l'anxiété de certains urinaires a même été soulagée de cette façon !

EN RESUME

En résumé de l'opinion de ceux qui traitent les urinaires de façon ambulatoire, il ressort :

- que c'est dans l'ensemble un bon médicament

- qui ne connaît pas de résultat moyen :
 - ou bien les résultats thérapeutiques sont spectaculaires
 - ou bien, il y a échec d'emblée;
- médicament qui devrait être mieux supporté par le tube digestif.

o

o

o

ETUDE DE 44 DOSSIERS CONSTITUES

S O U S N O T R E C O N T R O L E

-:-:-:-:-

Pour parfaire cette étude, nous avons alors entrepris, à nouveau sur des malades hospitalisés, d'observer de visu, l'action thérapeutique des nitrofuranes, prescrits selon des règles strictes, d'en contrôler les résultats souvent, et avec précision.

C'est ainsi qu'en cette analyse portant sur 44 dossiers, nous avons prescrit les nitrofuranes en fonction du poids du malade, à raison de 5 mg par Kg, dose relativement faible afin de ne pas être gênés par les intolérances digestives éventuelles, et en contrôlant très fréquemment clinique et examens cyto bactériologiques des urines.

Nous avons ainsi constaté que par le seul procédé de la prescription pendant les repas, avec des doses quotidiennes moyennes, nous n'avons eu que trois intolérances digestives :

deux fois des nausées
une fois un vomissement.

Nous avons alors, comme dans notre première étude rétrospective, établi des statistiques de résultats, celles-ci ont confirmé tout d'abord un certain nombre de notions :

- a) les pourcentages de réussite sont analogues, pour une souche microbienne donnée, que celle-ci soit seule, ou non, en cause dans l'infection traitée.
- b) ces mêmes pourcentages montrent les mêmes chiffres quelle que soit la "maladie anatomique" en cause, et quelque soit l'organe de l'arbre génito-urinaire qui la supporte.
- c) de plus, les antibiogrammes n'ont pas toujours concordé avec les résultats cliniques obtenus, et nous avons pu à cette occasion constater, au lit du malade, combien il était difficile d'obtenir un prélèvement d'urines, correctement aseptique. Il est donc probable, encore une fois, que ce ne sont pas toujours les germes cultivés en laboratoire qui étaient responsables des infections à traiter.

Finalement, n'entre plus en ligne de compte que la nature elle-même du germe, et c'est pourquoi le tableau ci-dessous paraît si simplifié :

Colibacille	{ + 83 %
	{ - 17 %

Entérocoque	{ + 50 %
	{ - 50 %

Staphylocoque	{ + 56 %
	{ - 44 %

Pyocyanique	{ + 38 %
	{ - 62 %
Proteus	{ + 50 %
	{ - 50 %
Streptocoque	{ + 100 %
	{ - 0

Trois particularités à noter ici :

- 1) Streptocoque 100 % : mais il y a eu deux cas seulement et deux succès cela n'a aucune valeur statistique.
- 2) Proteus 50 % de succès : cette diminution de proportion par rapport à la première étude tient au fait que nos prescriptions, ici, se sont limitées aux seuls nitrofuranes; or il est démontré que les infections à proteus alcalinisent les urines par libération d'ammoniaque au dépend de l'urée, rendant ainsi le produit moins actif, ce à quoi nous avons paré en acidifiant les urines, montrant ainsi l'efficacité de cette synergie.
- 3) Pyocyanique 62 % d'échecs : nous avons eu en effet la malchance, dans l'un des services hospitaliers où s'effectuait notre expérimentation de voir un nombre important de malades présenter une infection urinaire à un même pyocyanique, d'emblée résistant à toute thérapeutique.

Cependant, il est intéressant de noter, que sans l'exceptionnelle fréquence des contrôles bactériologiques pratiqués à l'occasion de notre travail, cette "épidémie" serait totalement passée inaperçue, étant donné la pauvreté de ses symptômes cliniques :

- pas de signes fonctionnels urinaires
- urines limpides
- température normale.

S'agissait-il d'une souche particulièrement avirulente mais tenace ? Nous n'avons pas élucidé ce problème.

Quant à l'explication des souches d'emblée résistantes, certains travaux ont montré qu'elle n'était pas due à la formation de mutants résistants, mais bien à la sécrétion d'une substance qui inhibe l'action du médicament.

Nous voici donc parvenus au terme de cette analyse clinique qui ne saurait être complète sans quelques observations typiques :

OBSERVATION I :

Monsieur M..., soudanais d'origine, 34 ans, entre dans le service pour hématuries abondantes avec cystalgies, et fièvre à 38°5. L'examen des urines montre : très nombreux leucocytes et hématies, assez nombreuses cellules, oeufs de bilharzie; à la culture : colibacilles sensibles à la nitrofurantoïne et à différents autres fongiques. La cystoscopie

montre l'aspect caractéristique des bilharzioses vésicales. Mis à l'anthiomaline et à 300 mg de nitrofurane, 5 jours après, il n'y a plus de colibacille à l'uroculture.

OBSERVATION 2 :

Monsieur N..., 27 ans, entre dans le service pour un rétrécissement de l'urètre, séquelle d'une rupture traumatique, avec lenteur du jet, difficulté à uriner, mais pas de brûlure à la miction, pas de cystite, température normale. L'examen du culot urinaire, outre quelques hématies et de rares cellules, montre la présence de pyocyanique et de staphylocoque, faiblement sensibles à la colimycine. Tandis que le malade est mis à la sonde vésicale à demeure, dont on augmente le calibre tous les deux jours, il reçoit 20 mg de cortancyl pendant 4 jours et 300 mg de nitrofurane qui seront poursuivis encore six jours. Un contrôle bactériologique montre à ce moment la disparition du pyocyanique mais la persistance du staphylocoque. La clinique reste tout à fait normale, tandis que les dilatations continuent. On poursuit les nitrofuranes pendant 10 jours encore, et au bout de ce temps, les urines sont stérilisées. La série de dilatations étant par ailleurs terminée, le malade sort en urinant correctement.

OBSERVATION 3 :

Monsieur P..., 29 ans, entre dans le service pour endolorissement lombaire, urines très sales, fièvre à 39°3 : bref, syndrome de pyélonéphrite aiguë. L'examen des urines montre une leucocyturie très abondante, quelques hématies et

cellules. La culture révèle un colibacille sensible aux seuls nitrofuranes. Le malade en reçoit 300 mg, et en 24 heures, la température revient à la normale, les urines s'éclaircissent au 3ème jour. Le contrôle bactériologique du 6ème jour montre la disparition du colibacille.

OBSERVATION 4 :

Madame Q..., 26 ans, entre dans le service pour crise de colique néphrétique, tandis qu'elle est enceinte au 6ème mois. La température est normale, les urines louches, l'analyse y révélant : assez nombreuses cellules, très nombreux leucocytes, quelques hématies, et un staphylocoque sensible à de nombreux anti-infectieux y compris la nitrofurantoïne. La malade va en recevoir 300 mg par jour, tandis que par voie endoscopique, on va chercher à l'aide d'une sonde "lasso" à attraper un petit calcul de la partie terminale de l'uretère. 15 jours après, il n'y a plus de staphylocoque dans les urines devenues limpides.

OBSERVATION 5 :

Monsieur R..., 88 ans; est porteur d'un adénome prostatique pour lequel il a déjà subi, dans un premier temps, une cystostomie, car son état général est déficient. La température est à 38°2, les urines troubles. Le culot de centrifugation montre des hématies et des leucocytes assez nombreux, tandis que la culture révèle proteus et entérocoque sensibles aux seuls nitrofuranes. A 300 mg par jour, l'action est rapide; la température tombe à 36°8 en 48 heures, les urines se clarifient, tandis que les germes dispa-

raissent au contrôle bactériologique du 8ème jour.

OBSERVATION 6 :

Monsieur S..., 53 ans, entre dans le service pour rétention aiguë d'urines. Le diagnostic d'adénome prostatique est rapidement porté. L'état général est bon, la température normale. Une sonde vésicale à demeure est posée, ramenant des urines troubles, qui contiennent outre de nombreux leucocytes, des proteus et entérocoques résistants à tous les anti-infectieux. Le malade est mis à 300 mg de nitrofurantoïne à titre de désinfection pré-opératoire. 10 jours plus tard, les urines sont devenues claires, ne contiennent plus que de rares leucocytes. L'entérocoque a disparu, quelques proteus persistent encore, mais est apparu un pyocyanique totalement résistant. Le malade est alors mis aux antibiotiques fongiques. C'est là un cas typique d'infestation par le pyocyanique résistant, sans manifestation clinique.

o

o o

CONCLUSION

Que peut-on conclure de cette étude dont la partie bactériologique est à coup sûr très insuffisante (et nous nous en excusons) ?

Tout d'abord, que les nitrofuranes sont des antibactériens agissant sur de nombreux germes; on leur reproche leur intolérance digestive, plus rarement leur neuro-toxicité; on doit retenir par contre la régularité de leur action, et l'absence habituelle de survenue de résistance acquise.

Ils constituent une lignée chimique fort prometteuse :

- car s'ils pouvaient être présentés sous une forme injectable (et ceci existe outre atlantique), les incidents d'irritation gastrique seraient supprimés.
- si l'on supprimait par ailleurs leur neuro-toxicité, (et il n'est pas impensable que l'un des nombreux dérivés des furanes ne se révèle complètement atoxique), on ne serait plus limité par une surcharge sanguine du médicament. On pourrait alors obtenir une furanémie telle qu'elle devienne bactéricide. (la concentration bactéricide étant en moyenne de deux à six fois la concentration bactériostatique).
- si enfin on pouvait limiter l'excrétion rénale de cette molécule devenue atoxique, la posologie active serait susceptible d'être réduite de façon considérable.

Et l'on se trouverait alors devant un corps qui ressemblerait fort à un antibiotique, à la fois :

- bactéricide
- et atoxique
- et qui de plus, ne créerait pas de résistance, se rapprochant ainsi des antiseptiques.

A la fin de cet exposé, nous sera-t-il permis de rappeler un détail curieux ? :

Dans l'expérimentation sur le rat, les animaux ayant reçu 175 mg de nitrofurantoïne par Kg pendant 35 jours, ont présenté quelques atrophies des tubes séminifères, rapidement régressives avec l'arrêt de l'expérimentation. Serions-nous donc en présence d'une molécule cytolytique ? Ici spécifique du tissu séminal ? N'y aurait-il pas une quelconque molécule voisine beaucoup plus active en ce sens ? Ce pourrait être un éventuel terrain de recherches.

VU, le Président de Thèse,

VU, le Doyen,

Monsieur le Professeur FASQUELLE

Monsieur le Professeur BINET

VU, le Recteur,

J. ROCHE

VANDECASTEELE J. et ROUVILLOIS C. -

Limites et inconvénients des antibiotiques en chirurgie. Rapport du IXIII^e Congrès de l'Association Française de Chirurgie.

-:-:-:-

